

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

22 March 2002

SciFinder

DE 1215729

#### Bibliographic Information

**Blood-pressure regulating bis-phenylalkylamines.** Schmid, Otto; Stormann, Heimo; Zoelss, Gerhard; Gratz, Richard; Wismayr, Karl. (Lentia G.m.b.H.). (1966), 3 pp. DE 1215729 19660505 Patent language unavailable. Application: DE 19630614. CAN 65:20600 AN 1966:420600 CAPLUS (Copyright 2002 ACS)

#### Patent Family Information

<u>Patent No.</u>	<u>Kind</u>	<u>Date</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
DE 1215729		19660505	DE	19630614

#### Abstract

Antiasthmatic, broncholytic, and blood pressure regulating medicaments with prolonged activity, 3,4-(HO)2C6H3CH(OH)CH2NH(CH2)xNHCH2CH(OH)C6H3(OH)2-3,4 (I) are prepd. by catalytic hydrogenation, followed by hydrolysis, of compds. 3,4-(RO)2C6H3COCH2NR1(CH2)xNR1CH2COC6H3(OR)2-3,4 (II) where R and R1 are H, or acyl, or any hydrolyzable group. Salts of I with pharmaceutically convenient acids may be used. E.g., 2 moles 4-(chloroacetyl)pyrocatechol, 2 moles N,N'-tetramethyl-enediamine (III) and Me2CO were refluxed together 10 hrs. to ppt. an almost quant. yield of III.2HCl. The residue of evapn. of the Me2CO soln. was II (R = H, R1 = PhCH2, x = 4). The compd. was debenzylated by hydrogenolysis in methanolic HCl at pH = 1 to give II (R and R1 = H, x = 4).2HCl, m. 245° (decompn.). That salt (1.8 g.) was hydrogenated with 100 ml. MeOH, 20 ml. water, and 0.6 g. 10% Pd/C for 3 hrs. After filtering and evapn., the residue was washed with anhyd. Et2O to give 82.5% N,N'-bis[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-ethyl]tetramethylenediamine-2HCl, m. 187-8°. Similarly prepd. were: I (x = 8).2HCl, m. 211-12°; I (x = 10).2HCl, m. 184°; I (x = 6).2HCl, m. 197.5-8.0°; I (x = 12).2HCl, m. 146-7.5° (EtOH-Me2CO); II (R = H, R1 = PhCH2, x = 6).-2HCl.H2O, m. 206-9.5° (H2O); II (R and R1 = H, x = 10).-2HCl, m. 216-20°.



## AUSLEGESCHRIFT

1215 729

Nummer: 1 215 729

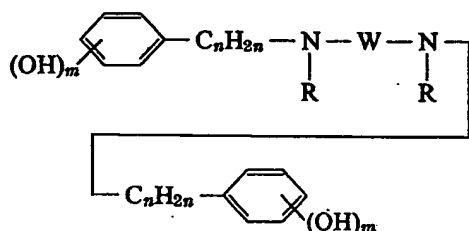
Aktenzeichen: L 45116 IV b/12 q

Anmeldetag: 14. Juni 1963

Auslegungstag: 5. Mai 1966

1

Es ist bekannt, daß Bis-phenylalkylaminderivate der Formel



in der  $m$  die Zahl 2 oder 3,  $n$  eine Zahl von 1 bis 6,  $R$  Wasserstoff oder einen niedermolekularen Alkylrest und  $W$  unter anderem einen Polymethylenrest bedeutet, wie sie in der USA.-Patentschrift 2 653 977 beschrieben sind, eine verhältnismäßig lang anhaltende Wirkung auf den Blutdruck, teils im hypertensiven, teils im hypotensiven Sinne zeigen und zur Behandlung abnormaler Blutdruckverhältnisse beim Menschen empfohlen werden.

Verfahren zur Herstellung von neuen Bis-alkanolaminderivaten und deren Salzen

Anmelder:

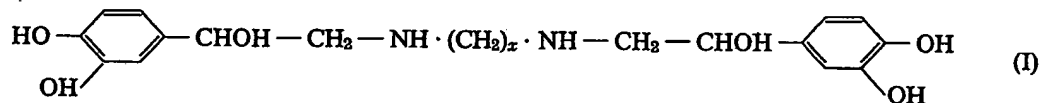
Lentia Gesellschaft mit beschränkter Haftung,  
Ein- und Verkauf,  
München 15, Schwanthalerstr. 39

Als Erfinder benannt:

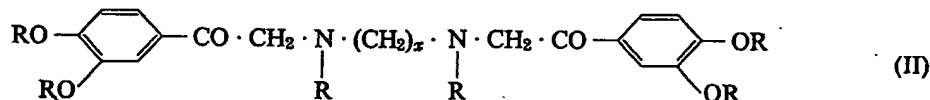
Dr. Otto Schmid, Leonding bei Linz/Donau;  
Dr. Heimo Stormann-Menninger-Lerchenthal;  
Dr. Gerhard Zölß,  
Richard Gratz,  
Karl Wismayr, Linz/Donau (Österreich)

2

Überraschenderweise zeigte sich nun, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel



in der  $x$  eine ganze Zahl von 2 bis 12 bedeutet, und deren Salze bei ähnlicher Toxizität eine wesentlich stärkere pharmazeutisch verwertbare Wirkung besitzen als diese bekannten Verbindungen. Die neuen Verbindungen werden hergestellt, indem man Bis-alkanonaminderivate der allgemeinen Formel



in der  $R$  Wasserstoff, einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest oder einen Acylrest bedeutet, nach üblichen Methoden katalytisch hydriert, gegebenenfalls vorhandene Acylreste durch Verseifung abspaltet und die erhaltenen Bis-alkanolamine gegebenenfalls in Salze überführt.

Als Katalysator für die katalytische Hydrierung hat sich Palladiumkohle am besten bewährt. Als Lösungsmittel für die Hydrierung sind niedermolekulare aliphatische Alkohole, gegebenenfalls im Gemisch mit Wasser, zu empfehlen.

Falls ein Schutz der phenolischen OH-Gruppen und der beiden sekundären Aminogruppen notwendig erscheint, so geschieht dies zweckmäßig entweder mit

Hilfe eines hydrogenolytisch abspaltbaren Restes, wie des Benzylrestes, oder mit Hilfe von Acylresten.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen können durch Umsetzung von 2 Mol 3,4-Dioxy- $\omega$ -chloracetophenon, bei dem gegebenenfalls beide OH-Gruppen durch einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest oder einen Acylrest geschützt sind, mit Polymethylen-diaminen, in denen in den Aminogruppen je ein Wasserstoffatom durch einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest oder einen Acylrest geschützt ist, hergestellt werden. Der dabei entstehende Halogenwasserstoff wird durch 1 Mol im Überschuß vorhandenes Polymethylen-diamin abgefangen.

Für die Herstellung der Ausgangsstoffe wird ein Schutz im Rahmen der Erfindung nicht beansprucht.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I besitzen eine ausgeprägte broncholytische Wirkung, die bei den kürzerkettigen Verbindungen, z. B. bei solchen der Formel I, bei denen  $x$  4 oder 6 bedeutet, gleich stark, bei den längerkettigen Verbindungen nur wenig schwächer ist als die des bekannten Asthmamittels Isoproterenol. So kann der künstlich durch Acetylcholin ausgelöste Bronchialkrampf an Meerschweinchen (Methode von Rössler — Konzett, Arch. exper. Path. Pharmacol., 195, 71 [1940]) mit einer Dosis von 0,25 bis 0,5  $\gamma$ /kg der Verbindung N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-tetramethylendiamin vollständig gehemmt werden. Von der Verbindung N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-octamethylendiamin ist dazu eine Dosis von 1 bis 2,5  $\gamma$ /kg erforderlich, vom Isoproterenol werden 0,25 bis 0,5  $\gamma$ /kg benötigt, um den gleichen Effekt zu erzielen. Die Verbindungen besitzen außerdem eine ausgeprägte Wirkung auf die Herzfrequenz; sie wirken Herzfrequenzerhöhend.

Der Vorteil der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen liegt jedoch in erster Linie in der Dauer der Wirkung, die sowohl für die broncholytische Wirkung als auch für die Herzfrequenzwirkung an der Dauer der Erhöhung der Herzfrequenz am narkotisierten Hund demonstriert werden kann. Beide Wirkungen werden durch Reaktion mit den sogenannten  $\beta$ -Rezeptoren nach Alquist (Am. J. Physiol. 153, 586 [1948]) hervorgerufen, und es kann daher die leichter meßbare Herzfrequenzerhöhung als relatives Maß für die Wirkungsdauer der Substanzen gelten.

Zu diesem Zweck wurden Hunden in Nembutal-narkose die zu testenden Substanzen in Dosen verabreicht, die eine etwa gleich hohe Frequenzerhöhung des Herzens bewirken. Die Herzfrequenz wurde dann mittels EKG bestimmt und die Zeit ermittelt, nach welcher die maximale Frequenzdifferenz auf die Hälfte ihres Wertes gesunken ist. Dabei wurde folgende Wirkungsdauer, gemessen an der 50%igen Abfallszeit in Minuten, ermittelt.

Substanz	Dosis	50%ige Abfallszeit
N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-tetramethylendiamin	10 $\gamma$ /kg	~ 240 Minuten
N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-hexamethylendiamin	10 $\gamma$ /kg	~ 240 Minuten
N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-octamethylendiamin	10 $\gamma$ /kg	20 Minuten
N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-dekamethylendiamin	10 $\gamma$ /kg	25 Minuten
Isoproterenol	5 $\gamma$ /kg	2 Minuten

Nach der USA.-Patentschrift 2 653 977 hergestellte Verbindungen:

Substanz	Dosis	50%ige Abfallszeit
N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-äthyl]-tetramethylendiamin ...	500 $\gamma$ /kg	60 Minuten*)
N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-äthyl]-hexamethylendiamin ...	100 $\gamma$ /kg	120 Minuten*)
N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-äthyl]-octamethylendiamin ...	100 $\gamma$ /kg	< 10 Minuten
N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-äthyl]-dekamethylendiamin ...	200 $\gamma$ /kg	< 10 Minuten

\*) Abgeschätzt, da die Frequenz nur 60 Minuten verfolgt wurde. Bei den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen mit 4 und 6  $\text{CH}_2$ -Gruppen wurden die Versuche dagegen bis zu 5 Stunden ausgedehnt.

Die gemäß USA.-Patentschrift 2 653 977 hergestellten Verbindungen, die mitgeprüft wurden, zeigen zwar besonders dann, wenn sie 4 und 6  $\text{CH}_2$ -Gruppen in der Kette besitzen, ebenfalls eine lange Wirkungs-dauer, doch ist deren Wirkung um Größenordnungen schwächer. Das gleichwirksame Isoproterenol dagegen ist in der Wirkungs-dauer unterlegen.

Wie klinische Versuche zeigen, ist bei den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen die Dosis für die Erzielung einer ausreichenden broncholytischen Wirkung niedriger als jene zur Erzielung einer deutlich spürbaren Herzwirkung, so daß sie sehr gute, lang wirksame Mittel zur Bekämpfung von spastischen Zuständen der Atemwege darstellen. Sie sind in höheren Dosen auch als Mittel zur Bekämpfung von gewissen Herzrhythmusstörungen geeignet.

#### Beispiel 1

1,8 g N,N'-Bis-2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxo-äthyl-tetramethylendiamin-dichlorhydrat werden bei 42°C mit Wasserstoff unter Normaldruck in einer Mischung aus 100 ml Methanol und 20 ml Wasser bei starkem Rühren mittels 0,6 g Palladiumkohle (10%ig) hydriert. Die eingesetzte Substanz geht erst im Verlaufe der Hydrierung vollständig in Lösung. Nach 3 Stunden ist die theoretisch zu erwartende Menge an Wasserstoff aufgenommen, und die Hydrierung kommt zum Stillstand. Die Palladiumkohle wird abgetrennt, die Lösung eingedampft und der Rückstand mit absolutem Äther zur Kristallisation gebracht. Nach dem Absaugen wird mit absolutem Äther gewaschen. Man erhält 1,5 g N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-tetramethylendiamin-dichlorhydrat. F. 187 bis 188°C, Ausbeute 82,5% der Theorie.

Die Herstellung des als Ausgangsmaterial verwendeten N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxo-äthyl]-tetramethylendiamin-dichlorhydrats gelingt auf folgende Weise:

Es wird zuerst die entsprechende N,N'-Dibenzyl-verbindung durch längeres Kochen (10 Stunden) von

2 Mol 4 - Chloracetyl - Brenzkatechin mit 2 Mol N,N' - Dibenzyltetramethyldiamin in siedendem Aceton hergestellt, wobei annähernd die theoretische Menge N,N'-Dibenzyltetramethyldiamin als Dichlorhydrat aus der Acetonlösung ausgefällt und abgetrennt wird. Die acetonische Lösung enthält das gewünschte N,N'-Dibenzyl-N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxoäthyl]-tetramethyldiamin. Die Benzylreste werden dann vom Rohprodukt in salzsaurer methanolischer Lösung bei einem pH von etwa 1 hydrogenolytisch abgespalten, wobei das N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxoäthyl]-tetramethyldiamin-dichlorhydrat durch Auskochen mit Wasser und Kristallisation in der Kälte rein gewonnen wird. Die Substanz wird bei 80°C im Vakuum getrocknet. F. ab 245°C (Zersetzung).

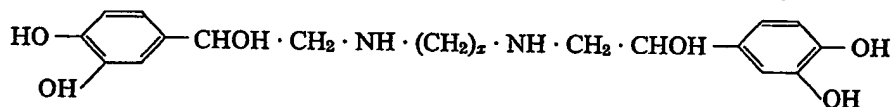
In analoger Weise werden erhalten:

Durch Hydrierung von N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxoäthyl]-octamethyldiamin-dichlorhydrat das N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-octamethyldiamin-dichlorhydrat vom F. 211 bis 212°C.

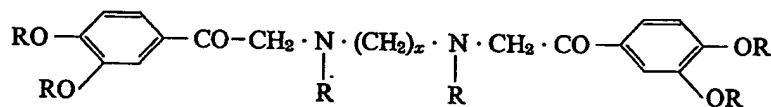
Durch Hydrierung von N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxoäthyl]-dekamethyldiamin-dichlorhydrat das N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-dekamethyldiamin-dichlorhydrat vom F. 184°C.

#### Beispiel 2

5 g N,N'-Dibenzyl-N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxoäthyl]-hexamethyldiamin-dichlorhydrat als Monohydrat werden in einer Mischung aus 270 ml Methanol und 50 ml Wasser bei 45°C unter starkem Rühren mittels 2,0 g Palladiumkohle (10%ig) bei Normaldruck hydriert. Nach rund 4 Stunden ist die theoretische Menge (4 Mol Wasserstoff pro 1 Mol Substanz) Wasserstoff für die Abspaltung der beiden Benzylreste und die Reduktion der beiden Carbonylgruppen zu Carbinolgruppen aufgenommen, und die Hydrierung kommt zum Stillstand. Nach dem Abtrennen des Katalysators wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Aceton verrieben, das entstandene Kristallisat abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Ausbeute an N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-hexamethyldiamin-dichlorhydrat 3,3 g, das sind 92% der Theorie. Durch



in der x eine ganze Zahl von 2 bis 12 bedeutet, und von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet



in der R Wasserstoff, einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest oder einen Acylrest bedeutet, katalytisch hydriert, gegebenenfalls vorhandene

Umfällen aus einem Gemisch von Methanol—Äther werden 2,8 g mit einem F. von 197,5 bis 198°C erhalten.

Das als Ausgangsmaterial verwendete N,N'-Dibenzyl-N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxoäthyl]-hexamethyldiamin-dichlorhydrat-monohydrat wird wie folgt hergestellt:

2 Mol 4 - Chloracetylbrenzkatechin werden in 2000 ml Aceton gelöst und mit 2 Mol N,N'-Dibenzylhexamethyldiamin 12 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei nahezu die theoretische Menge an N,N'-Dibenzylhexamethyldiamin-dichlorhydrat ausfällt, das nach dem Erkalten abgesaugt wird. Das Filtrat wird mit der 1,5fachen Volumenmenge Salzsäure 1 : 1 versetzt, wobei etwa 66% der theoretisch möglichen Menge an rohem Dichlorhydrat des N,N'-Dibenzyl-N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxoäthyl]-hexamethyldiamins ausfällt. Das Produkt wird durch Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle gereinigt. Die Substanz enthält nach dem Trocknen bei Zimmertemperatur 1 Mol Kristallwasser. F. 206 bis 209,5°C.

#### Beispiel 3

3 g N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxoäthyl]-dodekamethyldiamin-dichlorhydrat werden in 140 ml Methanol mit 1,5 g Palladiumkohle (10%ig) bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei Normaldruck hydriert. Nach Entfernen der Palladiumkohle wird das Filtrat zur Trockene eingedampft und mit absolutem Äther verrieben: Ausbeute an N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthyl]-dodekamethyldiamin-dichlorhydrat 2,6 g, das sind 86% der Theorie; F. 142 bis 144,5°C. Aus Äthanol—Aceton umgefällt steigt der F. des analysereinen Produktes auf 146 bis 147,5°C.

Die Herstellung des als Ausgangsmaterial verwendeten N,N'-Bis-[2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-oxoäthyl]-dodekamethyldiamin-dichlorhydrats erfolgt auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise. F. 216 bis 220°C (Zersetzung).

#### Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von neuen Bis-alkanolaminderivaten der allgemeinen Formel

net, daß man in an sich bekannter Weise Bis-alkanonaminderivate der allgemeinen Formel

Acylreste durch Verseifung abspaltet und die erhaltenen Bis-alkanolamine gegebenenfalls in Salze überführt.